

# PROIZVODNJA IZDELKOV IZ ZDRAVILNIH RASTLIN V GALENSKEM LABORATORIJU

## PRODUCTION OF PRODUCTS DERIVED FROM MEDICINAL HERBS IN A GALENICAL LABORATORY

AVTOR / AUTHOR:

mag. Boštjan Bahar, mag. farm.

*Gorenjske lekarnе, Galenski laboratorij*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: bostjan.bahar@gorenjske-lekarne.si

## 1 UVOD

Že v najstarejših časih so naši predniki cenili zdravilne rastline in njihovo moč pri lajšanju bolečin, celjenju ran, odpravljanju bolezni... Davno tega so zdravilci in vrči s poskušanjem ugotavljali, katere rastline pomagajo pri zdravljenju. Z ustnim izročilom preneseno znanje se kaj hitro izgubi, zato so ga začeli zapisovati. Eden pomembnih povezovalcev znanja je bil grški zdravnik Galen, ki ga štejejo za začetnika proizvodnje zdravil (1).

## POVZETEK

Proizvodnja v galenskem laboratoriju ne sodi niti med industrijsko proizvodnjo zdravil niti med lekarniško pripravo magistralnih zdravil. Poteka skladno s Pravili dobre proizvodne prakse za galenske laboratorije in dovoljenjem za opravljanje lekarniške dejavnosti. V prispevku bomo predstavili zakonsko podlago ter opisali proces vse od nadzora proizvajalcev vhodnih materialov do prodaje končnih izdelkov kupcem (lekarnam, zdravstvenim ustanovam, specializiranim prodajalnam). Pokazali bomo, da sta uporaba kakovostnih vhodnih materialov in zagotavljanje sledljivosti v galenskih laboratorijih ključnega pomena za kakovostne, varne in učinkovite izdelke, kar je še posebej zahtevna naloga pri proizvodnji izdelkov iz zdravilnih rastlin.

## KLJUČNE BESEDE:

Lekarna, farmacevtski izdelki, galensko zdravilo, rastlinske droge, pripravki iz rastlinskih drog.

## ABSTRACT

Production in the galenical laboratory does not belong either to the industrial manufacture of medicinal products, nor to the pharmacy manufacture of magistral medicines. It runs in accordance with the Good Manufacturing Practice rules for galenic laboratories and licenses for conducting pharmacy activities. In the paper, we will present the legal basis and describe the process from the control of manufacturers of raw materials to the sale of finished products to customers (pharmacies, healthcare institutions, specialized stores). We will show that the use of quality raw materials and the provision of traceability in galenic laboratories is of key importance for quality, safe and effective products, which is a particularly demanding task in the production of products from medicinal herbs.

## KEY WORDS:

Pharmacy, pharmaceutical preparations, officinal formula, herbal drugs, herbal drug preparations.

Proizvodnja zdravil je bila do začetka dvajsetega stoletja vezana skoraj izključno na lekarnе. Takrat se je tudi na tem področju začela industrializacija, ki je obsežnejšo proizvodnjo zdravil prenesla v tovarne. A ne glede na to so imele lekarnе še sredi prejšnjega stoletja v najemu obde-



lovalne površine za vzgojo zdravilnih rastlin, kar časovno sovпада z začetkom organizirane izdelava zdravil v na novo ustanovljenih galenskih laboratorijih (2).

## 2 ZAKONODAJNE ZAHTEVE ZA IZDELKE IZ ZDRAVILNIH RASTLIN

Izdelava zdravil v okviru lekarniške dejavnosti je opredeljena v evropski in nacionalni zakonodaji.

### 2.1 EVROPSKA ZAKONODAJA

Evropska zakonodaja je na področju zahtev za izdelavo zdravil v lekarniški dejavnosti relativno skopa, prav tako podaja le malo zahtev za proizvajalce zdravil v lekarniški dejavnosti. Odgovornost za urejanje tega področja v veliki meri prepušča nacionalnim organom.

Direktiva 2001/83/ES o zdravilih za uporabo v humani medicini v 3. členu izrecno opredeljuje, da se ne uporablja za zdravila, pripravljena v lekarni v skladu z recepturami v farmakopeji, namenjena za neposredno izdajo bolnikom, ki ga dobijo v zadevni lekarni (splošno znana kot **galenska zdravila**) (3). Podobno opredelitev navaja v 3. členu tudi Direktiva 2001/82/ES o zdravilih za uporabo v veterinarski medicini za zdravila, pripravljena v lekarni po recepturah iz farmakopeje in neposredno namenjena končnemu uporabniku, splošno znana kot **galenska zdravila** (4). Resolucija CM/Res(2016)1 (Resolucija) priporoča ukrepe za preprečevanje kakovostnih in varnostnih vrzeli med zdravili, pripravljenimi v lekarnah, in tistimi, ki so pripravljena v industrijskem obsegu (5).

Pri proizvodnji izdelkov iz zdravilnih rastlin v galenskih laboratorijih moramo upoštevati najmanj naslednja splošna poglavja Evropske farmakopeje (Ph. Eur.):

- Seznam metod v farmakognoziji (2.8),
  - Mikrobiološka kakovost nesterilnih farmacevtskih izdelkov in substanc za farmacevtsko uporabo (5.1.4),
  - Mikrobiološka kakovost zdravil rastlinskega izvora za peroralno uporabo in ekstraktov za njihovo izdelavo (5.1.8)
- ter:
- Monografije ekstraktov rastlinskega izvora (5.23) in
  - Splošne monografije rastlinskih drog in pripravkov iz rastlinskih drog (6).

Uredbi 1223/2009/ES o kozmetičnih izdelkih (7) ter 655/2013/ES (8) o določitvi skupnih meril za utemeljitev

navedb, uporabljenih v zvezi s kozmetičnimi izdelki, opredeljujeta proizvodnjo kozmetičnih izdelkov tudi v okviru galenskih laboratorijev.

### 2.2 NACIONALNA ZAKONODAJA

V Republiki Sloveniji področje lekarništva zakonsko ureja Ministrstvo za zdravje (MZ) v sodelovanju z Javno agencijo RS za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP) ter Lekarniško zbornico Slovenije (LZS). Zakon o zdravilih (ZZdr-2) v 8. členu postavlja razmerje med industrijsko proizvedenimi zdravili in galensko izdelanimi zdravili: »zdravila, pri katerih se iz vhodnih snovi izdelava v lekarni ali v galenskem laboratoriju lekarne največ 50.000 pakiranj na letni ravni, se obravnavajo kot galenska zdravila, ki jih določajo predpisi, ki urejajo lekarniško dejavnost« (9).

Na podlagi 7. člena ZZdr-2 JAZMP objavlja Smernice za opredelitev izdelkov, ki lahko hkrati sodijo v opredelitev zdravila in izdelka, ki je predmet drugih predpisov za uporabo pri ljudeh. Smernice opredeljujejo rastline kot sveže ali posušene rastline ali dele rastlin, v celem ali razdrobljene v naravni in predelani obliki, ki se uporabljajo peroralno (se zaužijejo skozi usta). Smernice delijo rastline v naslednje kategorije: H (rastline, ki se lahko uporabljajo tudi kot živila), Z (rastline, ki so praviloma namenjene za preprečevanje in zdravljenje bolezni in bolezenskih stanj), ZR (rastline, katerih uporaba zahteva zdravniški nadzor) in ND (rastline, pri katerih je tveganje za zdravje ljudi večje od možne koristnosti) (10). Glede terapevtskih odmerkov izdelkov iz zdravilnih rastlin moramo upoštevati strokovno literaturo, kot so monografije in drugi dokumenti Odbora za zdravila rastlinskega izvora (drugače se upoštevajo monografije Svetovne zdravstvene organizacije in monografije Evropskega znanstvenega združenja za fitoterapijo ESCOP ter druga priznana znanstvena literatura).

Pri proizvodnji izdelkov iz zdravilnih rastlin v galenskem laboratoriju moramo upoštevati vsaj naslednje splošne monografije iz publikacije Formularium Slovenicum (FS):

- Ekstrakti (0765),
- Rastlinske droge (1433),
- Pripravki iz rastlinskih drog (1434),
- Zdravilni čaji (1435),
- Rastlinska maščobna olja (1579),
- Substance za farmacevtsko uporabo (2034),
- Eterična olja (2089),
- Farmacevtski izdelki (2619) (11).

V splošni monografiji Farmacevtski izdelki so opredeljeni izdelki brez dovoljenja, pripravljene za specifične potrebe

bolnikov v skladu z zakonodajo. Obstajata dve vrsti farmacevtskih izdelkov brez dovoljenja: magistralni pripravki (t.i. »ex tempore« pripravki), ki so farmacevtski izdelki, pripravljene za posebej določenega bolnika ali skupino bolnikov in se izdajo neposredno po pripravi ter pripravki na zalogo, ki so farmacevtski izdelki, pripravljene vnaprej in shranjeni do prejema zahtevka za izdajo (12).

Zakon o lekarniški dejavnosti (ZLD-1) opredeljuje:

- pripravo **izdelkov za podporo zdravljenja in ohranitev zdravja** (6. člen),
- izdelovanje **galenskih zdravil** za uporabo v humani in veterinarski medicini (6. člen),
- izdelovanje **galenskih izdelkov** (7. člen),
- pripravo **izdelkov galenskega laboratorija** (87. člen) (13).

Navedeno zamejuje področje delovanja galenskih laboratorijev v okviru javnega zdravstva in lekarniške dejavnosti v Republiki Sloveniji.

Pravilnik o pogojih za izvajanje lekarniške dejavnosti (Pravilnik) je uveljavil priporočila Resolucije, tako na področju pogojev za opravljanje dejavnosti (kadri, prostori in oprema, vodenje dokumentacije) kakor tudi na področju pridobivanja dovoljenj za opravljanje dejavnosti (14).

Izvajalec lekarniške dejavnosti mora po Smernicah za izdelavo ocene tveganja za magistralna in galenska zdravila izdelati oceno tveganja, jo predložiti v potrditev JAZMP ter jo priložiti k vlogi za pridobitev dovoljenja za izvajanje lekarniške dejavnosti pri MZ (15).

## 3 ZAKONODAJNE ZAHTEVE ZA PROIZVODNJO IZDELKOV IZ ZDRAVILNIH RASTLIN

ZLD-1 (13) in Pravilnik (14) določata postopek pridobivanja dovoljenja za opravljanje lekarniške dejavnosti, katerega del je proizvodnja izdelkov v galenskem laboratoriju.

### 3.1 DOVOLJENJE ZA OPRAVLJANJE LEKARNIŠKE DEJAVNOSTI

Proizvajalec v lekarniški dejavnosti izpolni vlogo za pridobitev dovoljenja za opravljanje lekarniške dejavnosti (priloga k Pravilniku), v kateri označi strokovna dela, ki jih bo opravljal v organizacijski enoti. MZ na podlagi 67. in 89. člena ZLD-1 izda vlagatelju dovoljenje za opravljanje lekarniške dejavnosti.

### 3.2 DOBRA PROIZVODNA PRAKSA

LZS je sprejela Pravila dobre proizvodne prakse za galenske laboratorije (DPP) z desetimi poglavji: Sistem kakovosti, Osebe, Prostori in oprema, Dokumentacija, Izdelava, Kontrola kakovosti, Reklamacije in odpoklic, Pogodbena proizvodnja, Interni nadzor ter Shranjevanje in distribucija (16).

### 3.3 STATUS IZDELKOV IZ ZDRAVILNIH RASTLIN

Katerega od izdelkov (izdelek za podporo zdravljenja in ohranitev zdravja, galensko zdravilo za uporabo v humani in veterinarski medicini, galenski izdelek, izdelek galenskega laboratorija) lahko proizvajamo, določimo glede na predviden namen uporabe, sestavo, farmacevtsko obliko..., s čimer hkrati opredelimo obseg zakonodaje, kateri mora izdelek ustrezati. Pogosto že na tej stopnji ugotovimo, da določenih izdelkov zaradi strokovnih ali zakonskih omejitev v galenskem laboratoriju ne moremo ali ne smemo izdelovati.

## 4 ZAHTEVE ZA VHODNE MATERIALE

Vhodne materiale v galenski proizvodnji izdelkov iz zdravilnih rastlin opisujejo monografije v FS in predstavljajo surovine za več kot 70 % izdelkov galenskih laboratorijev:

- **Substance za farmacevtsko uporabo** so vse organske ali anorganske snovi, ki jih uporabljamo kot zdravilne učinkovine ali pomožne snovi pri izdelavi zdravil za uporabo v humani ali veterinarski medicini. Pridobivamo jih iz naravnih virov ali z ekstrakcijo iz surovin, s fermentacijo ali sintezo (17).
- **Rastlinske droge** so pretežno cele, razkosane ali zdrobljene rastline, deli rastlin, alge, glive, ali lišaji v neobdelanem stanju. Navadno so posušene, včasih tudi sveže. K rastlinskim drogam prištevamo še nekatere izločke, ki niso posebej obdelani. Rastlinske droge so točno definirane z botaničnim znanstvenim imenom (rod, vrsta, varieteta in avtor) (18),
- **Ekstrakti** so tekoči (tekoči ekstrakti in tinkture), poltrdni (gosti ekstrakti in oljne smole) ali trdni (suhi ekstrakti) pripravki, pridobljeni iz rastlinskih drog ali živalskih materialov, ki so običajno posušeni,
- **Eterična olja** so dišeči izdelki, navadno kompleksne sestave, pridobljeni iz botanično definirane rastlinske vhodne

snovi z destilacijo z vodno paro, suho destilacijo, ali z ustreznim mehanskim postopkom brez segrevanja. Eterična olja navadno ločimo od vodne faze s fizikalnim postopkom, ki ne vpliva znatno na njihovo sestavo,

- **Pripravki iz rastlinskih drog** so homogeni pripravki, ki jih pridobivamo s postopki obdelave rastlinskih drog, kot so ekstrakcija, destilacija, stiskanje, frakcioniranje, prečiščevanje, koncentriranje ali fermentacija,
- **Rastlinska maščobna olja** so v glavnem trdni ali tekoči trigliceridi maščobnih kislin. Lahko vsebujejo majhne količine drugih lipidov, kot so na primer voski, proste maščobne kisline, delni gliceridi ali nemiljive snovi. Pridobivamo jih s stiskanjem ali ekstrakcijo s topili ali z obema postopkoma iz semen, plodov ali pečk/jedrc/zrn različnih rastlin, nato jih lahko rafiniramo ali hidrogeniramo. Če je potrebno, jim lahko dodamo ustrezen antioksidant (19). V 3. poglavju Ph. Eur. Materiali za vsebnike in vsebniki so navedeni podatki, ki jih moramo upoštevati pri odločitvah o pakiranju polproizvodov v stično ovojnino, da bi zagotovili stabilnost izdelka do konca predvidenega roka uporabnosti (6).

## 5 NAČRTOVANJE PROIZVODNJE V GALENSKEM LABORATORIJU

Večina izdelkov, ki vsebujejo sestavine rastlinskega izvora, ima s študijami stabilnosti potrjen rok uporabnosti 1 leto. Da bi kar največji del roka uporabnosti ostalo za prodajo in uporabo izdelkov, načrtujemo proizvodnjo tako, da izdelki ostanejo na zalogi v skladišču čim krajši čas.

Proizvodnjo načrtujemo na letnem, mesečnem in tedenskem nivoju. Predvideni mesečni prodaji dodamo časovne okvire za skladiščenje izdelkov, sproščanje v promet, končno kontrolo, proizvodnjo z medprocesno kontrolo, pravico na proizvodnjo, vhodno kontrolo, nabavo vhodnih materialov in načrtovanje proizvodnje. Zgoraj naštetu seštejemo in dobimo celoten čas proizvodnje, ki ga moramo upoštevati pri načrtovanju. Redna proizvodnja se začne vsaj 6 mesecev prej, preden je izdelek sproščen v promet in pripravljen v skladišču za dostavo poslovnim partnerjem.

## 6 RAZVOJ IZDELKOV V GALENSKEM LABORATORIJU

Razvoj izdelkov se začne z zbiranjem idej. Prvo sito je ugotavljanje skladnosti ideje z zahtevami veljavne zako-

nodaje in posledično določanje statusa nastajajočega izdelka. Razvoj nadaljujemo z zbiranjem bistvenih podatkov z različnih področij (fizikalno, kemijsko, tehnološko, analizo, stabilnostno, toksikološko, farmakološko, ekonomsko...). Zbrani podatki predstavljajo osnovni, teoretični del dokumentacije izdelka in predstavljajo vhod v oblikovanje vzorčnih serij izdelka v izbrani primarni ovojnini. Analizo jih ovrednotimo po splošnih in/ali za določen izdelek posebej razvitih analiznih postopkih. Spodbudni rezultati izvedenih organoleptičnih, fizikalnih in kemijskih preskušanj vodijo v izvedbo študije stabilnosti tistih vzorčnih serij izdelka, ki dolgoročno največ obetajo. Med potekom študije stabilnosti pripravimo osnutke tehnoloških in analiznih postopkov. Pripravimo povzetek glavnih značilnosti izdelka, ki je osnova za pripravo označevalnih elementov izdelka ter navodila za uporabo, ki je priloženo v sekundarno ovojnino. Pozitivni rezultati študije stabilnosti vodijo do redne proizvodnje. S tem razvoj izdelka ni zaključen, saj nenehno sledimo znanstvenemu napredku in zbiramo povratne informacije uporabnikov. Obdobno izvajamo formalne in neformalne preglede kakovosti izdelka ali skupin izdelkov.

## 7 NABAVA VHODNIH MATERIALOV

Nabava vhodnih materialov se začne z zbiranjem dokumentov od začetka njihove proizvodnje:

- certifikata DPP, podeljena s strani nacionalnega organa proizvajalcu vhodnega materiala (prvi veljaven v času proizvodnje in drugi trenutno veljaven),
- analizni certifikat vhodnega materiala proizvajalca vhodnega materiala (datum proizvodnje, številka serije, deklaracija, datum analize, rezultati analize, odgovorna oseba proizvajalca vhodnega materiala),
- dokumente prevoza vhodnega materiala skladno z Dobro distribucijsko prakso (DDP) od mesta proizvodnje do mesta prepakiranja,
- certifikata DPP, podeljena s strani nacionalnega organa podjetju, ki prepakira vhodni material (prvi veljaven v času prepakiranja in drugi trenutno veljaven),
- analizni certifikat vhodnega materiala podjetja, ki prepakira vhodni material (podatki o proizvajalcu vhodnega materiala, datum prepakiranja, številka serije, deklaracija, datum analize, rezultati analize, odgovorna oseba podjetja, ki prepakira vhodni material),

- dokumente prevoza prepakiranega vhodnega materiala skladno z DDP od mesta prepakiranja do mesta prodaje na debelo,
- dovoljenje, podeljeno s strani nacionalnega organa veletrgovcu za prodajo prepakiranega vhodnega materiala na debelo (veljavno v času dobave in trenutno veljavno),
- dokumente pregleda prevzetega prepakiranega vhodnega materiala (podatki o proizvajalcu vhodnega materiala, podatki o podjetju, ki prepakira vhodni material, rezultati pregleda, odgovorna oseba veletrgovca),
- dokumente izdaje prepakiranega vhodnega materiala proizvajalcu izdelkov (podatki o proizvajalcu vhodnega materiala, podatki o podjetju, ki prepakira vhodni material, podatki o veletrgovcu),
- dokumente prevoza prepakiranega vhodnega materiala skladno z DDP od mesta prodaje na debelo do mesta proizvodnje izdelkov.

Proizvajalci končnih izdelkov morajo obdobjno izvajati presoje pri proizvajalcih vhodnih materialov, podjetjih, ki prepakirajo vhodne materiale in veletrgovcih z vhodnimi materiali. Ob prevzemu vhodnih materialov vsako enoto pakiranja označimo skladno z internim predpisom. Več kot polovica substanc za farmacevtsko uporabo je rastlinskega izvora. Ob prevzemu od veletrgovca je pomembno, da zagotovimo primerno skladiščenje prejetega blaga v fizični karanteni do zaključka postopka vhodne kontrole. Na podlagi rezultatov vhodne kontrole odgovorna oseba proizvajalca končnih izdelkov odloči o primernosti vhodnega materiala za prenos v redno skladišče. Po izvedeni vhodni kontroli skladiščimo vhodne materiale na za to vnaprej predvidenih skladiščnih mestih (čistoča, temperatura, relativna zračna vlaga, izmenjava zraka, svetloba). Pri skladiščenju rastlinskih drog in ekstraktov morajo biti pogoji taki, da se ne poslabša mikrobiološka kakovost.

Primarna ovojnina za izdelke rastlinskega izvora je lahko steklo, plastika, papir (pergamin) in aluminij. Sekundarna ovojnina predstavlja prvi stik uporabnika z izdelkom, zato mora biti ovojnina prijetna na pogled, oblikovno dovršena in tehnično brezhibna.

## 8 PROIZVODNJA GALENSKIH IZDELKOV IZ ZDRAVILNIH RASTLIN

V nadaljevanju bomo skladno s poglavji DPP opisali potek proizvodnje.

### 8.1 OBLIKOVANJE DOKUMENTACIJE

Osnovni dokument proizvodnje je delovni nalog, s katerim izdelkom pred proizvodnjo določimo tudi številko serije. Na podlagi načrta proizvodnje oblikujemo delovni nalog v računalniškem programu z izbiro ustreznih vhodnih materialov na odobreno sestavnico (receptura za polproizvod, vključno s primarno in sekundarno ovojnino). Delovni nalog je sestavljen iz poročila o proizvodnji, polnjenju, pakiranju in analinem preskušanju. Vsako poročilo vsebuje zapis o kontroli pogojev okolja, tehnološkem postopku ter rezultate dela.

### 8.2 PRIPRAVA OSEBJA

V galenski proizvodnji so zaposleni magistri farmacije, farmacevtski tehniki in tehnično osebje. Vsi izpolnjujejo pogoje glede izobrazbe, usposobljenosti ter nenehnega izobraževanja in strokovnega izpopolnjevanja. V opisih delovnih mest so opisane naloge, zahteve, potrebne kompetence in odgovornosti. Zaposleni imajo na delovnem mestu službeno obutev in oblačila. Dodatna varovalna oprema so zaščitne rokavice, maske in pokrivala za enkratno uporabo, ki jih zaposleni uporabljajo ob možnosti stika s substancami za farmacevtsko uporabo, polproizvodom ali primarno ovojnino.

### 8.3 PRIPRAVA PROSTOROV IN OPREME

Pred začetkom dela zaposleni zabeležijo podatke o predhodnem čiščenju prostora in opreme ter podatke o pogojih v prostoru (npr. temperaturo, relativno zračno vlago...). Delovno površino in opremo, ki je predvidena za uporabo v proizvodnji, razkužijo. Izvedejo tudi dnevno kontrolo tehnic. V galenski proizvodnji se v enem prostoru izdeluje naenkrat samo ena serija izdelka.

### 8.4 PRIPRAVA VHODNIH MATERIALOV

Substance za farmacevtsko uporabo pred začetkom proizvodnje tehtamo na tehnoloških tehtnicah z neposrednim izpisom tehtanja, ki je priloga poročilu o proizvodnji. Izpis vsakega tehtanja vsebuje naslednje podatke:

- **kdo** je tehtal (ime in priimek ali identifikacijska številka),
- **kje** je tehtal (tip in serijska številka tehtnice),
- **kdaj** je tehtal (datum in čas),
- **kaj** je tehtal (številka dobavljenega kontingenta vhodnega materiala),

- **kako** je tehtal (tara, neto zatehta, bruto zatehta),
- **podpis** izvajalca tehtanja.

Primarna in sekundarna ovojnina sta prav tako označeni z identifikacijsko številko, ki predstavlja posamezno serijo ovojnine in jo zaposleni uskladijo z izborom na poročilu o polnjenju oziroma pakiranju. Če je pri izdelku predvidena izdelava nalepk (ki so prav tako označene z identifikacijsko oznako), jih zaposleni natisnejo preko programske opreme za tiskanje nalepk neposredno iz baze podatkov, kamor se podatki shranijo ob oblikovanju delovnega naloga.

## 8.5 PROIZVODNJA, POLNJENJE, PAKIRANJE

Iz natehtanih substanc za farmacevtsko uporabo zaposleni po tehnološkem postopku ob predpisanih pogojih v prostorih izdelajo polproizvod. Analizni laboratorij odvzame vzorec polproizvoda in izvede medprocesno kontrolo polproizvoda po internih postopkih. Na podlagi rezultatov odobri ustreznost polproizvoda za polnjenje v primarno ovojnino. Med polnjenjem zaposleni kontrolirajo vsebino na podlagi izbranega sistema vzorčenja. Polnjenju sledi zapiiranje in označevanje primarne ovojnine ter v večini primerov pakiranje v označeno sekundarno ovojnino.

Opis proizvodnje najpomembnejših skupin izdelkov iz zdravilnih rastlin:

- **enokomponentni čaji** (rastlinske droge pretresemo iz transportne ovojnine v patene in jih z vevnicami polnimo v vrečke iz pergamina, na tehtnici izvedemo medprocesno kontrolo polnjenja, vrečke večkrat zapognemo in označimo, jih skupaj z navodili za uporabo vstavimo v označene škatle iz kartona, izvedemo končno kontrolo in sproščanje v promet),
- **večkomponentni čaji** (rastlinske droge natehtamo po sestavnici v posodo mešalnika, po predpisanem času mešanja mešanico z vevnicami polnimo v vrečke iz pergamina, na tehtnici izvedemo medprocesno kontrolo polnjenja, vrečke večkrat zapognemo in označimo, jih skupaj z navodili za uporabo vstavimo v označene škatle iz kartona, izvedemo končno kontrolo in sproščanje v promet),
- **rastlinske kapljice** (rastlinske droge natehtamo po sestavnici v posode za maceracijo in jih prelijemo z natehtano kombinacijo topil (etanol, glicerol, voda), po predpisanem času maceriranja droge stisnemo in macerat precedimo, po predpisanem času macerat filtriramo, izvedemo medprocesno kontrolo ustreznosti filtrata, če je filtrat ustrezen, ga polnimo v rjave stekleničke, na tehtnici izvedemo medprocesno kontrolo polnjenja, stekleničke

zapremo s pokrovčki in označimo, jih skupaj z navodili za uporabo vstavimo v označene škatle iz kartona, izvedemo končno kontrolo in sproščanje v promet),

- **sirupi** (rastlinske droge natehtamo po sestavnici v posode za maceracijo in jih prelijemo s predpisano količino vode, segrete na predpisano temperaturo, po predpisanem času maceracije droge stisnemo, macerat precedimo in ga prenesemo v duplikator, dodamo preostale natehtane substance za farmacevtsko uporabo po sestavnici in ob mešanju segrejemo do vrenja, po predpisanem času ob mešanju ohladimo na sobno temperaturo, ohlajen sirup filtriramo, izvedemo medprocesno kontrolo ustreznosti filtrata, če je filtrat ustrezen, ga polnimo v rjave stekleničke, na tehtnici izvedemo medprocesno kontrolo polnjenja, stekleničke zapremo s pokrovčki in jih označimo, jih skupaj z navodili za uporabo vstavimo v označene škatle iz kartona, izvedemo končno kontrolo in sproščanje v promet),
- **mazila** (ekstrakte natehtamo in dodamo mešanici sestavin med pripravo polproizvoda, izvedemo medprocesno kontrolo ustreznosti polproizvoda, če je polproizvod ustrezen, ga polnimo v različno primarno ovojnino, na tehtnici izvedemo medprocesno kontrolo polnjenja, primarno ovojnino označimo, kadar je predpisano, vstavimo z navodilom za uporabo v označene škatle iz kartona, izvedemo končno kontrolo in sproščanje v promet).

Vsako izvedeno fazo dela v tehnološkem postopku parafira zaposleni, ki je fazo izdelal in zaposleni, ki je proizvodnjo nadzoroval. Magister farmacije na koncu proizvodnje ob prisotnosti zaposlenega pregleda vpise na delovnem nalogu, preveri končno količino izdelanih izdelkov za prevzem v skladišče in potrdi ustreznost delovnega naloga za pošiljanje v analizni laboratorij.

## 8.6 ČIŠČENJE

Po končani proizvodnji se po tehnološkem postopku očistijo delovne površine in oprem in označijo s statusno nalepko (očiščeno, podatki o zadnji izdelani seriji izdelka). Vsak dan po zaključku proizvodnje se očistijo še vrata, kljuge, korita, umivalniki, zaokrožnice in tla v proizvodnih prostorih. Enkrat letno izvedemo generalno čiščenje proizvodnih in skladiščnih prostorov.

## 8.7 KONČNA KONTROLA IZDELKOV

V analiznem laboratoriju prevzamejo referenčne vzorce izdelkov ter celotno dokumentacijo iz proizvodnje in po in-

ternih postopkih preverijo predpisane parametre. Pridobljene rezultate vpisujejo v poročilo o analiznem preskušanju. V primeru, da podatki odstopajo od specifikacijskih meja, zaposleni po internem postopku najprej preverijo uporabo prave opreme, kemikalij za analizo, pravilnost analiznega postopka, pravilnost odvzema vzorca, pravilnost natehte vzorca... Če ob preverjanju ne najdejo očitnih napak, analizo preskušanje ponovi drug zaposleni iz analiznega laboratorija. V nadaljevanju odgovorna oseba za proizvodnjo in odgovorna oseba za sproščanje ugotavljata, kaj je vzrok neskladnosti in poizkušata najti rešitev (reanaliza, popravek, predelava serije izdelka). Če so pridobljeni podatki po navedenem še vedno izven specifikacijskih meja, odgovorna oseba za sproščanje serijo izdelka sprost v karantensko skladišče in naprej v uničenje. V tem primeru odgovorna oseba za proizvodnjo in odgovorna oseba za sproščanje izpolnita poročilo o odstopu ter raziščeta možne vzroke za nastanek neskladnosti.

## 8.8 SPROŠČANJE V PROMET

V primeru ustreznosti pridobljenih podatkov o izdelku odgovorna oseba s podpisom poročila o analiznem preskušanju in poročila o sproščanju sprost serijo izdelka v promet. S tem odgovorna oseba izjavlja, da je serija izdelka izdelana v skladu z zahtevami DPP ter specifikacijami končnega izdelka pri sprostitvi izdelka v promet in do konca roka uporabnosti.

## 8.9 SKLADIŠČENJE IZDELKOV

Izdelke skladiščijo zaposleni v primerno urejenih skladiščnih prostorih (čistoča, temperatura, relativna zračna vlaga, izmenjava zraka, svetloba...). Čaje, zdravila z režimom shranjevanja na hladnem in vnetljive izdelke v večjih pakiranjih skladiščijo ločeno zaradi različnih zahtev glede pogojev skladiščenja (temperatura, svetloba, nevarnost eksplozije, tveganje mikrobiološke kontaminacije...).

## 8.10 PRODAJA KONČNIH IZDELKOV

Po prejemu naročila pripravijo zaposleni dokumente prodaje kupcu s pomočjo programske opreme in pripravijo naročene izdelke s pomočjo elektronske izdaje blaga. Pripravljeno blago dobavljajo poslovnim partnerjem zunanjim izvajalcem skladno z DDP. Kupci lahko v upravičenih primerih blago vrnejo ali reklamirajo. Ob reklamacijah odgovorna oseba za proizvodnjo in odgovorna oseba za sproščanje

skupno izpolnita reklamacijski zapisnik, raziščeta možne vzroke ter o ugotovitvah obvestita vodstvo in poslovne partnerje. Galenska proizvodnja mora imeti vpeljan sistem za odpoklic izdelkov.

## 8.11 INTERNI NADZOR

Vodstvo imenuje komisijo, ki obdobjno izvede interni nadzor. Z izpolnitvijo zapisnika o izvajanju internega nadzora potrdijo člani komisije skladnost delovanja z zakonodajo in internimi predpisi ter hkrati opozorijo na morebitne pomanjkljivosti. V primeru le-teh odgovorna oseba za proizvodnjo ali odgovorna oseba za sproščanje odpravita pomanjkljivosti, kar zabeležita v poročilo. Odpravo pomanjkljivosti preverijo člani komisije ob naslednji izvedbi internega nadzora.

# 9 SKLEP

Proces proizvodnje izdelkov iz zdravilnih rastlin v galenskih laboratorijih poteka od proizvodnje vhodnih materialov do prodaje končnih izdelkov kupcem. Vsaka aktivnost v opisanem procesu pušča za seboj sledi. Kakovost vhodnih materialov, še posebej pri proizvodnji izdelkov iz zdravilnih rastlin, in zagotavljanje sledljivosti v galenskih laboratorijih sta ključnega pomena za kakovostne, varne in učinkovite galenske izdelke.

Izdelki galenskih laboratorijev niso industrijsko proizvedena ali v lekarni magistralno pripravljena zdravila. V evropski in slovenski zakonodaji so opredeljeni zato, ker jih je v industrijskem merilu težko izdelati, a jih hkrati uporabniki potrebujejo in ker koristi njihove uporabe odtehtajo morebitna tveganja.

# 10 LITERATURA

1. Wikipedia. <https://en.wikipedia.org/wiki/Galen>. Dostop: 31-7-2018.
2. Škerjanec K B. Zgodovina in razvoj lekarništva na Gorenjskem. Kranj. Gorenjske lekarne, 2008: 86-121
3. Evropski parlament in svet. Direktiva 2001/83/ES o zakoniku Skupnosti o zdravilih za uporabo v humani medicini <https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol->



- 1/dir\_2001\_83\_cons2009/2001\_83\_cons2009\_sl.pdf. Dostop: 23-7-2018.
4. Evropski parlament in svet. Direktiva 2001/82/ES o zakoniku Skupnosti o zdravilih za uporabo v veterinarski medicini <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2001L0082:20090807:EN:PDF>. Dostop: 23-7-2018.
  5. Regulatory Intelligence Service World. <http://www.ris.world/news/new-council-europe-resolutions-promote-public-health>. Dostop: 23-7-2018.
  6. European Pharmacopoeia – 9th Edition, European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare, Council of Europe, Strasbourg, 2016
  7. Evropski parlament in svet. Direktiva 1223/2009 o kozmetičnih izdelkih <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/SL/TXT/PDF/?uri=CELEX:32009R1223&from=EN>. Dostop: 23-7-2018.
  8. Evropski parlament in svet. Direktiva 655/2013 o določitvi skupnih meril za utemeljitev navedb, uporabljenih v zvezi s kozmetičnimi izdelki <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/SL/TXT/PDF/?uri=CELEX:32013R0655&from=SL>. Dostop: 23-7-2018.
  9. Uradni list Republike Slovenije. Zakon o zdravilih (ZZdr-2). <https://www.uradni-list.si/glasilo-uradni-list-rs/vsebina/116550>. Dostop: 23-7-2018.
  10. JAZMP. Smernice za opredelitev izdelkov, ki lahko hkrati sodijo v opredelitev zdravila in izdelka, ki je predmet drugih predpisov za uporabo pri ljudeh. [http://www.jazmp.si/fileadmin/datoteke/dokumenti/SRZHPD/Smernice\\_za\\_opredelitev\\_izdelkov\\_marec\\_2018.pdf](http://www.jazmp.si/fileadmin/datoteke/dokumenti/SRZHPD/Smernice_za_opredelitev_izdelkov_marec_2018.pdf). Dostop: 24-7-2018.
  11. JAZMP. *Formularium Slovenicum*. Zbirna preglednica vsebine FS 3.0 z dopolnili FS3.1 - FS3.3.1. <http://www.formularium.si/fileadmin/fs.zaf.si/pdf331/PreglVseb.pdf>. Dostop: 23-7-2018.
  12. *Formularium Slovenicum 3.2: slovenski dodatek k Evropski farmakopeji: drugo dopolnilo k tretji izdaji 2013*, Monografija 2619 – Farmacevtski pripravki, Ljubljana, JAZMP, 2012, 687
  13. Uradni list Republike Slovenije. Zakon o lekarniški dejavnosti (ZLD-1). <https://www.uradni-list.si/glasilo-uradni-list-rs/vsebina/2016-01-3687/zakon-o-lekarniski-dejavnosti-zld-1?h=zakon%20o%20lekarni%C5%A1ki%20dejavnosti>. Dostop: 24-7-2018.
  14. Uradni list Republike Slovenije. Pravilnik o pogojih za izvajanje lekarniške dejavnosti. <https://www.uradni-list.si/glasilo-uradni-list-rs/vsebina/2018-01-1242/pravilnik-o-pogojih-za-izvajanje-lekarniske-dejavnost>. Dostop: 24-7-2018.
  15. JAZMP. Smernice za izdelavo ocene tveganja za magistralna in galenska zdravila. [https://www.jazmp.si/fileadmin/datoteke/dokumenti/Razno/Ocena\\_tveganja\\_za\\_galence\\_in\\_magistralce\\_v1.pdf](https://www.jazmp.si/fileadmin/datoteke/dokumenti/Razno/Ocena_tveganja_za_galence_in_magistralce_v1.pdf). Dostop: 24-7-2018.
  16. Savnik L. *Pravila dobre lekarniške prakse. Pravila dobre proizvodne prakse*. Ljubljana. Lekarniška zbornica Slovenije, 2015
  17. *Formularium Slovenicum 3.3: slovenski dodatek k Evropski farmakopeji: tretje dopolnilo k tretji izdaji 2014*, Ljubljana, JAZMP, 2012, 774
  18. *Formularium Slovenicum 3.1: slovenski dodatek k Evropski farmakopeji: prvo dopolnilo k tretji izdaji 2012*, Monografija 1433 – Rastlinske droge, Ljubljana, JAZMP, 2012, 578
  19. *Formularium Slovenicum 3.0: slovenski dodatek k Evropski farmakopeji*, Ljubljana, JAZMP, 2011, 86 – 94